

Faculté de Médecine et de Pharmacie

SUR QUELQUES DÉRIVÉS DE LA THÉOBROMINE

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

(Section de Pharmacie)

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT DEVANT LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Le 17 Novembre 1902

PAR

Camille JORIS

Né à Rumilly (Haute-Savoie) le 24 Novembre 1873



LYON

A. STORCK & C^{ie}, IMPRIMEURS-ÉDITEURS

8, rue de la Méditerranée

—
1902

**SUR QUELQUES DÉRIVÉS
DE LA THÉOBROMINE**

SUR QUELQUES DÉRIVÉS
DE LA THÉOBROMINE

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

(Section de Pharmacie)

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT DEVANT LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Le 17 Novembre 1902

PAR

Camille JORIS

Né à Rumilly (Haute-Savoie) le 24 Novembre 1873



LYON

A. STORCK ET C^e, IMPRIMEURS-ÉDITEURS

8, Rue de la Méditerranée, 8

—
1902

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET	DOYEN.
LACASSAGNE	ASSESEUR.
CROLAS	QUESTEUR.

Professeurs honoraires

MM. PAULET, CHAUVEAU.

Professeurs

	MM.
Cliniques médicales	{ LÉPINE. BONDET. BARD. PONCET. JABOULAY.
Cliniques chirurgicales	{ FOCHIER. GAYET. GAILLETON. PIERRET. WEILL.
Clinique obstétricale et Accouchements	MONOYER.
Clinique ophtalmologique	HUGOUNENQ.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	CAZENEUVE.
Clinique des maladies mentales	FLORENCE.
Clinique des maladies des enfants	LORTET.
Physique médicale	TESTUT.
Chimie médicale et pharmaceutique	RENAUT.
Chimie organique et Toxicologie	MORAT.
Matière médicale et Botanique	TEISSIER.
Parasitologie	AUGAGNEUR.
Anatomie	MAYET.
Anatomie générale et Histologie	TRIPPIER.
Physiologie	POLLOSSON (Maurice).
Pathologie interne	ARLOING.
Pathologie externe	LACASSAGNE.
Pathologie et Thérapeutique générales	COURMONT (J.).
Anatomie pathologique	SOULIER.
Médecine opératoire	CROLAS.
Médecine expérimentale et comparée	
Médecine légale	
Hygiène	
Thérapeutique	
Pharmacologie	

Chargés de cours complémentaires

Clinique des maladies des femmes	MM. POLLOSSON (A.), agrégé.
Maladies des voies urinaires	CHANDELUX, —
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS, —
Propédeutique médicale	ROQUE, —
Propédeutique chirurgicale	ROLLET, —
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN, —
Anatomie pathologique	DEVIC, —
Physiologie	DOYON, —
Accouchements	FABRE, —
Botanique	BEAUVISAGE, —

Agrégés

MM.	MM.	MM.	MM.
ROUX	SIRAUD	BERARD	VILLARD
COLLET	DURAND	SAMBUC	TIXIER
BOYER	PIC	BORDIER	FABRE
BARRAL	PAVIOT	COURMONT (P.)	REGAUD
MOREAU	NOV. JOSSERAND	CHATIN	CAUSSE, ch...
VALLAS			

M. BEAUDUN, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. CROLAS, président ; HUGOUNENQ, assesseur ;
MM. MOREAU, agrégé et CAUSSE, ch...

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MES PARENTS

Hommage d'affection et de reconnaissance.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
Monsieur le Professeur CROLAS

A Monsieur H. CAUSSE
Chargé de cours à la Faculté de médecine et pharmacie de Lyon.

Au début de notre travail, nous sommes heureux de témoigner notre profonde reconnaissance à tous nos dévoués professeurs, pour l'enseignement scientifique qu'il nous ont donné.

Nous adressons particulièrement à M. le Professeur CROLAS qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse, l'hommage de notre respectueuse reconnaissance.

Nous ne saurions oublier M. H. CAUSSE, chargé de cours à la Faculté, qui a bien voulu s'intéresser à notre travail et nous donner l'appui de ses conseils éclairés. Qu'il reçoive ici nos remerciements les plus sincères pour son entier dévouement.

En terminant, nous nous permettons de remercier M. le Professeur HUGOUNENQ et M. le Professeur agrégé MOREAU de l'honneur qu'ils nous font en faisant partie de notre jury; nous les prions d'accepter l'expression de notre profonde gratitude.

SUR QUELQUES DÉRIVÉS DE LA THÉOBROMINE

INTRODUCTION

La théobromine a été découverte par Woskresensky, en 1842, dans les semences du cacaotier (*theobroma cacao*).

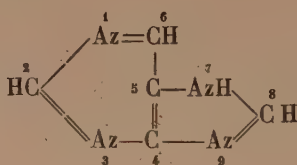
Elle a pour formule $C^7H^8Az^4O^2$.

Jusqu'en 1880, la théobromine ne paraît pas avoir attiré beaucoup l'attention des chimistes. Il est vrai qu'à cette époque l'on ignorait les relations étroites qui lient cet alcaloïde à la caféine. Mais aussitôt que la constitution de cette dernière base fut connue, ou tout au moins soupçonnée, que l'on eut établi d'une manière certaine les liens de parenté qui existent entre la caféine et la théobromine, les travaux se succèdent, apportant chacun des données qui, réunies, rapprochent la caféine et la théobromine du groupe xanthique.

Parmi ces travaux nous citerons ceux de Strecker,

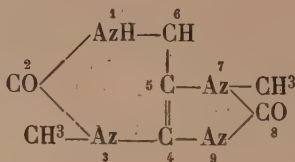
Maly et Hinteregger, Rochleder, E. Fischer et A. Gautier. C'est à M. Émile Fischer surtout, que revient l'honneur d'avoir groupé tous ces composés en faisceaux complets. Les premières recherches de ce savant chimiste remontent à sa thèse de doctorat, à l'époque où il était assistant de Von Bayer.

Son maître s'était occupé de l'acide urique et était arrivé à la synthèse d'un isomère de cet acide, après une remarquable étude des acides violurique et barbiturique. Son élève les développa ; c'est de cette époque que date le mot de *purine*, noyau hypothétique auquel Fischer rattache le groupe urique et ses dérivés. Il représentait la purine par le schéma suivant :

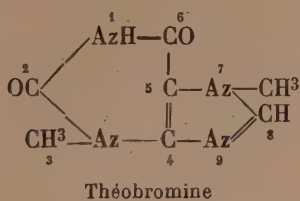
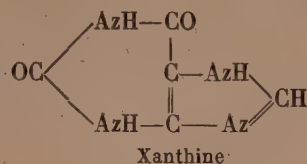
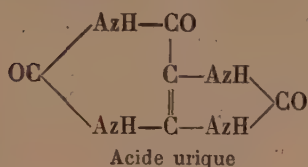


Notre intention n'est pas ici de présenter ces travaux, nous dirons seulement qu'ils ont eu pour premiers résultats celui de modifier les formules de constitution des dérivés xanthiques, tels que la caféine et la théobromine.

Tout d'abord Fischer avait donné à la théobromine la formule suivante :



Cette formule dont le groupe (CO) était en position-8, n'expliquait pas l'existence des nouveaux corps qu'il venait d'obtenir. Aussi Fischer adopta pour le (CO) la position-6, que Médecus avait proposé pour l'acide urique et les dérivés xanthiques, qui a l'avantage d'expliquer la constitution des derniers corps de Fischer, mais aussi tous les faits anciennement connus. En sorte qu'à l'heure actuelle l'analogie de constitution de toutes ces substances ressort nettement par les formules ci-dessous.



La théobromine ou diméthylxanthine possède actuellement deux isomères : la théophylline et la paraxanthine. Leur différence consiste dans la position de leurs groupes méthyles. Les positions 3-7 ne sont pas définitives et selon M. Blaise on doit encore faire quelques réserves à ce sujet.

L'action des halogènes seuls, sur les dérivés xanthiques a été peu approfondie jusqu'ici. En particulier l'action du brome sur la théobromine. Aucun des auteurs cités précédemment ne semblent avoir

attaché une importance suffisante aux composés bromés qu'ils ont obtenus. Il est vrai que leurs composés étaient pour eux des produits intermédiaires leur permettant de poursuivre leurs études sur la synthèse de ce corps. La plupart de ces chimistes d'ailleurs, travaillant simultanément la caféine et la théobromine ont plus insisté sur les dérivés bromés de la caféine que sur ceux de la théobromine. Seule, une étude complète du brome sur la caféine a été faite par M. André (thèse doctorat pharmacie, Lyon 1901), les résultats qu'il a obtenus sont les suivants :

1° L'action du brome sur la caféine en présence de l'acide bromhydrique conduit à la formation d'un dérivé d'addition constituant un bromhydrate de caféine tribromée.

2° Par dessiccation sous la cloche à potasse une molécule de brome disparaît, et l'on a un nouveau composé d'addition constituant le bromhydrate de caféine bibromée.

3° Divers dissolvants neutres et particulièrement l'acétone enlèvent tout le brome libre aux deux composés précédents pour laisser du bromhydrate de de caféine.

4° Dans aucun cas l'action du brome en présence de l'acide bromhydrique sur la caféine n'a provoqué la pénétration de l'élément halogène dans la molécule.

Guidé par l'analogie qui existe entre les deux alcaloïdes, nous avons pensé qu'il devait exister pour la théobromine une série de dérivés bromés correspondants à ceux de la caféine sinon semblables, du moins voisins.

C'est dans cet esprit que nous avons fait agir le brome sur la théobromine, nous verrons plus loin que les théobromines bromées ressemblent beaucoup aux caféines bromées.

Nous avons joint à cette étude celle de la préparation d'un dérivé iodé de la théobromine remarquable par son mode de préparation et sa stabilité.

Avant de décrire nos recherches, nous mentionnerons le seul composé bromé nettement connu jusqu'ici, et qui a été obtenu par Em. Fischer de la manière suivante :

On introduit peu à peu dix grammes de théobromine dans cinquante grammes de brome sec et bien refroidi. Après douze heures de contact, on chasse l'excès de brome, et on chauffe à 150° jusqu'à ce qu'il ne se dégage plus d'acide bromhydrique, on décolore ensuite par l'acide sulfureux. On obtient alors une masse blanche fusible à 310°, se volatilisant en partie sans altération, soluble dans l'acide chlorhydrique et que l'on précipite de cette solution. Cette théobromine monobromée contenait 30,88 p. 100 de brome, et répondait à la formule $C^7H^7Az^4O^2Br$.

Les chimistes qui ont encore bromé la théobromine n'ont pas décrit leurs composés en tant que composés bromés, aussi possédons-nous peu de détails sur ce sujet.

Si on examine avec soin les recherches de nos devanciers sur les composés bromés de la caféine, nous voyons qu'ils sont d'une grande instabilité. La théobromine, comme le montrent nos observations, se comporte de la même façon et ses produits bromés

sont aussi très instables. En effet, la dessiccation, l'action de l'eau chaude ou froide, certains dissolvants tels que l'alcool, l'acétone, l'éther de pétrole, décolorent tous ces produits et les transforment plus ou moins rapidement en une théobromine monobromée.

En se plaçant dans les conditions que nous indiquerons plus loin, nous ajouterons que l'on obtient toujours un produit nettement cristallisé, qui est un bromhydrate de théobromine tribromé, et que nous n'avons jamais pu introduire dans la molécule de théobromine plus de brome qu'en contient ce dérivé, pour la raison simple qu'étant insoluble il se précipite et échappe par là à une action ultérieure du métalloïde.

Nos dérivés bromés sont tous des produits d'addition. En opérant dans des conditions particulières, la théobromine fournit avec l'acide iodique en présence de l'acide sulfurique, un composé iodé qui est un véritable produit de substitution.

Notre travail est divisé en quatre parties :

Dans la première, subdivisée elle-même en deux paragraphes, nous exposerons nos deux modes de préparation du bromhydrate de théobromine tribromé et les analyses qui y correspondent.

Dans la seconde, l'étude du bromhydrate de théobromine bibromé.

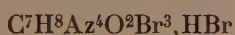
Dans la troisième partie, nous décrirons un autre dérivé halogéné, l'iodo-théobromine.

La quatrième partie comprend les conclusions qui résultent de ces recherches.

PREMIÈRE PARTIE

Action du brome sur la théobromine.

§ 1^{er} Bromhydrate de théobromine tribromé,



On obtient le bromhydrate de théobromine tribromé par deux procédés : le premier consiste à traiter la théobromine par du brome en solution bromhydrique, le second par une solution de brome dans le bromure de potassium.

Dans l'un comme dans l'autre cas, le bromhydrate obtenu est cristallisé, alors que pour la caféine, suivant le réactif employé, on obtient selon M. André, un bromhydrate cristallisé ou un bromhydrate amorphe.

Première préparation du bromhydrate de théobromine tribromé cristallisé.

On introduit dans un ballon 10 grammes de théobromine que l'on dissout dans quantité suffisante

(200 c.c., d'un mélange à parties égales d'eau et d'acide bromhydrique fumant). La dissolution commence à froid, on l'active en portant le ballon au bain-marie. Quand la dissolution est complète, on retire du feu et on ajoute peu à peu et en agitant la solution de brome dans l'acide bromhydrique faite dans les proportions suivantes :

Brome	25 grammes.
Acide bromhydrique	75 —

Tout d'abord le dérivé bromé se redissout dans la liqueur mère, puis, peu à peu, un précipité dense se produit, précipité constitué par de petits cristaux rouge orangé. On continue l'addition (environ 25 à 30 c.c.) de la solution bromée jusqu'à cessation de précipité. On laisse les cristaux se réunir au fond du ballon ; quand le liquide qui les recouvre est limpide, on les décante, on les essore rapidement à la trompe, et on achève leur dessiccation en les comprimant fortement entre des doubles de papier à filtrer.

Propriétés. — Petits cristaux rouge orangé à peu près insolubles dans l'eau, l'alcool. Altérables à l'air en donnant une série de produits intermédiaires dont le plus intéressant est le bromhydrate bibromé, pour aboutir finalement au bromhydrate de théobromine simple. La chaleur, la lumière, accélère cette transformation. La plupart des dissolvants dissocient le bromhydrate de théobromine tribromé en donnant une série de composés à teneur en brome variable, pour finir par le bromhydrate simple qui lui-même

est dissocié à son tour pour donner de la théobromine. C'est d'ailleurs là un caractère général pour tous les sels halogénés de la théobromine, comme nous avons pu le constater.

Certains dissolvants paraissent cependant en dissoudre un peu. Ainsi, si nous essayons la solubilité dans l'éther ordinaire, le chloroforme, la benzine, l'éther acétique etc., etc., nous constatons qu'une certaine partie du dérivé bromé se dissout, alors que l'autre partie se sépare.

Les meilleurs dissolvants seraient l'eau ou l'alcool légèrement acidulés par quelques gouttes d'acide bromhydrique ou d'acide azotique pur. C'est précisément à cette présence d'acide bromhydrique libre qu'il faut attribuer la solubilité de notre composé bromé lorsque nous tentons de le dissoudre dans l'eau. Il se forme dans ce cas de l'acide bromhydrique libre qui donne des bromhydrates acides solubles dans l'eau ou dans l'alcool.

A ces propriétés générales qui paraissent s'appliquer à tous les composés bromés de la série xanthique nous en ajouterons deux autres : l'action de la dessiccation sur ce genre de composé et en second lieu l'action de l'acétone.

Dessiccation. — Transformation du bromhydrate de théobromine tribromé en bromhydrate bibromé.

Le bromhydrate de théobromine tribromé préparé comme nous venons de le dire, séparé de son eau-mère, desséché rapidement entre des papiers buvards,

est recueilli sur une soucoupe et abandonné sous la cloche à potasse. Il y perd peu à peu du brome pour donner un dérivé ne contenant plus que deux molécules de brome libre pour une molécule de théobromine, constituant ainsi un bromhydrate de théobromine *bibromé* que nous étudierons plus loin.

Action de l'acétone. — Transformation du bromhydrate de théobromine bibromé en bromhydrate.

L'acétone, l'éther de pétrole, l'éther anhydre ont une action très remarquable sur ces composés bromés d'additions. Ces différents dissolvants s'emparent totalement du brome d'addition, pour ne laisser que le bromhydrate, comme nous le verrons d'après nos analyses.

L'acétone est le solvant qui paraît opérer le plus promptement et le plus sûrement cette transformation.

Nous n'insisterons pas plus longuement sur les transformations que subit le bromhydrate de théobromine tribromé, soit dans la cloche à potasse, soit lorsqu'on le soumet à l'action de l'acétone. Nous reviendrons en effet, sur ce sujet, dans la seconde partie, en traitant des produits qui prennent naissance dans les conditions que nous préciserons.

ANALYSES

Pour connaître la teneur en brome de notre composé et pour savoir si le brome n'avait point pénétré

dans la molécule, nous avons été obligé, vu l'instabilité du produit, d'employer des moyens détournés.

Notre produit ne renferme que du brome d'addition; en effet, les quatre molécules de brome, c'est-à-dire la totalité, titre au nitrate d'argent à froid. Constataction vérifiée d'ailleurs par des dosages de brome total comparatifs effectués à la grille.

Mais tout ce brome n'existe pas sous la même forme dans ce composé. L'un se comporte comme du brome à l'état libre, l'autre est uni à l'hydrogène pour donner un bromhydrate HBr . Pour les différencier nous nous sommes basé sur le fait suivant : un composé bromé renfermant à la fois du brome à l'état d'acide bromhydrique, c'est-à-dire HBr et du brome libre à l'état de Br , Br^2 ou Br^3 , si l'un fait agir ce composé sur une solution alcaline d'acide arsénieux, comme la liqueur de Penot, ou sur une solution d'iodure de potassium, le brome libre, c'est-à-dire à l'état de Br , Br^2 ou Br^3 seul, titre à l'exclusion du brome, à l'état d'acide bromhydrique.

ANALYSE DU BROME TOTAL

1° dosage au nitrate d'argent.

On dissout une certaine quantité de matière dans de l'eau acidulée par quelques gouttes d'acide azotique pur. On y ajoute un volume connu et en excès de solution déci-normale d'azotate d'argent, soit V ce volume. On titre l'excès d'argent introduit par une solution équivalente de sulfocyanure de

potassium en présence de l'alun de fer, soit v ce volume. La différence $(V-v)$ donne le volume d'argent qui s'est combiné et déposé à l'état de bromure, d'où l'on en déduit le brome par la relation :

$$(V-v) \times 0,008 = \text{Br.}$$

Poids de matière	Volume d'argent N/10	Brome correspondant	Brome p. 100	Calculé pour la formule $C^7H^8Az^4O^2Br^4$
0,271	21 cc. 4	0,1710	63,09	63,87 p. 100
0,250	19 cc. 8	0,1584	63,36	
0,324	25 cc. 7	0,2056	63,45	

soit comme moyenne 63,3 p. 100 de brome.

2° Dosage par combustion à la grille.

Pour effectuer ce dosage, nous avons employé la méthode de combustion avec le sesquioxyde de fer et la chaux. Ce procédé consiste à brûler la matière en présence d'oxyde de fer ou colcothar, de décomposer l'haloïde ferreux par le carbonate de chaux et de doser l'élément halogène par les méthodes ordinaires.

Pour cela on prend un tube résistant de faible diamètre de 45 à 50 centimètres de longueur et fermé à une de ses extrémités, on y verse de l'oxyde de fer pur et calciné, puis le mélange de sesquioxyde de fer et de chaux : on ajoute un rouleau de toile de fer puis une nacelle contenant de la chaux et un petit rouleau de toile de fer ; enfin on adapte un tube de Will et Varentrapp contenant une solution acide de nitrate d'argent. Ce tube nous permet de régler la marche

de la combustion, en même temps de nous indiquer si nous n'avons pas perte de brome.

Poids de matière	Brome trouvé	Brome p. 100	Calculé pour la formule $C^7H^9Az^4O^3, Br^1$
—	—	—	—
0,311	0,198	63,6	63,87 p. 100
0,347	0,222	63,9	
0,433	0,276	63,7	

Soit comme moyenne 63,7 p. 100 de brome.

BROME D'ADDITION OU BROME LIBRE

1^{er} Dosage à l'iodure de potassium.

Lorsqu'on fait agir un dérivé bromé sur de l'iodure de potassium en solution, le brome d'addition ou brome libre décompose cet iodure en mettant en liberté une quantité d'iode proportionnelle. Cet iode libre sera dosé par une solution déci-normale d'hypo-sulfite de sodium et converti en brome par la relation

$$V \times 0,008 = Br$$

dans laquelle V est le volume d'hypo-sulfite employé.

Pour cela, on pèse une certaine quantité du dérivé bromé fraîchement préparé, on le dissout dans une solution d'iodure de potassium à 10 p. 100 et on titre à l'hypo-sulfite déci-normale.

L'opération est assez longue et dure quinze

minutes ; on constate que tout le brome libre est entré en réaction lorsque le dérivé se dépose en blanc au fond du verre dans lequel on effectue le dosage.

Poids de matière	Volume d'hyposulfite N/10	Brome d'addition correspondant	Brome d'addition p. 100	Calculé pour la formule $C^7H^3As^4O^2Br^2, HBr$
0,423	25 cc. 3	0,2024	47,8	47,9 p. 100
0,314	18 cc. 6	0,1448	47,3	
0,252	15 cc.	0,1200	47,6	

2° Dosage à l'acide arsénieux en solution alcaline (liqueur de Penot).

Le principe du dosage du chlore libre par la méthode Gay-Lussac, modifié par Penot, est applicable également au brome libre. L'acide arsénieux, en effet, est transformé de la même manière en acide arsénique.



Connaissant le facteur de transformation en brome de la liqueur de Penot, il sera facile de calculer le brome correspondant.

Chaque centimètre cube de liqueur de Penot correspond à 0,007159 de brome.

Pour effectuer ce dosage, on dissout dans de l'eau chargée d'acide bromhydrique un poids connu du dérivé bromé bien desséché, et on titre le brome libre par la liqueur de Penot. La fin de la réaction est obtenue lorsque le papier ioduro-amidoné cesse

de se colorer en bleu. Soit V le volume de liqueur de Penot employé

$$V \times 0,007159 = \text{Brome libre}$$

Poids de matière	Volume de liqueur de Penot	Brome d'addition correspondant	Brome d'addition p. 100	Calculé pour la formule $C^7H^3Az^4O^3Br^3, HBr$
0,50	33 cc.	0,2362	47,2	47,9 p. 100
0,50	33 cc. 4	0,2390	47,8	
0,50	33 cc. 3	0,2383	47,6	

Soit comme moyenne 47,5 p. 100 de brome libre.

AZOTE

L'azote a été dosé par la méthode de Kjeldahl modifiée. On introduit la substance dans un petit ballon avec cinquante grammes d'acide sulfurique et dix grammes de sulfate de potassium pur, le liquide est porté à l'ébullition que l'on maintient jusqu'à décoloration complète : à ce moment, tout l'azote de la substance est passé à l'état de sulfate d'ammoniaque; on verse cette solution dans un ballon d'une capacité d'un demi-litre environ, on ajoute de l'eau distillée et on laisse refroidir. On ajoute alors rapidement de la potasse caustique et on distille pour recueillir l'ammoniaque dans 10 c.c. de solution normale d'acide chlorhydrique, sachant

que 1 c.c. de cette solution correspond à 0,017 d'ammoniaque, par suite à 0,014 d'azote.

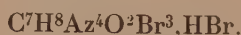
Poids de matière	Azote correspondant	Azote p. 100	Calculé pour la formule $C^7H^8Az^4O^2Br^3, HBr$
0,457	0,05180	11,4	11,17 p. 100
0,354	0,03883	10,9	
0,400	0,04480	11,2	

De tous ces dosages effectués comparativement au nitrate d'argent et à la grille il résulte que notre composé contient quatre molécules de brome pour une molécule de théobromine; la théobromine étant $C^7H^8Az^4O^3$, notre dérivé est $C^7H^8Az^4O^2Br^4$.

En effet cette dernière formule $C^7H^8Az^4O^2Br^4$ exige théoriquement 63,8 p. 100 de brome et nos divers dosages nous ont donné une moyenne de 63,7 p. 100 cent.

Mais nos dosages comparatifs, soit à l'iodure de potassium, soit à l'acide arsénieux en solution alcaline, nous montrent que la totalité du brome de ce composé n'est pas greffée de la même manière sur la molécule, car dans ces dosages nous n'obtenons que trois atomes de brome pour une molécule théobromine.

Aussi nous pensons pouvoir déduire de l'ensemble de ces expériences que dans l'action du brome sur la théobromine il se forme un bromhydrate de théobromine tribromé répondant à la formule :



Puisque sur quatre molécules d'élément halogène, quatre sont éliminables au nitrate d'argent, et trois titrent aux réactifs ordinaires du brome libre et doivent de ce fait être considérées comme du brome d'addition.

§ II. — Deuxième procédé. — Deuxième préparation du bromhydrate de théobromine tribromé.

On peut encore obtenir le bromhydrate de théobromine tribromé par l'action du brome en solution dans le bromure de potassium. Pour cela on dissout comme pour le premier procédé, 10 grammes de théobromine dans un mélange à parties égales d'acide bromhydrique fumant et d'eau distillée. On opère de préférence dans un ballon que l'on peut chauffer au bain-marie pour aider la dissolution de la théobromine ; la dissolution étant complète, on ajoute petit à petit de la solution bromée suivante :

Brome	50 grammes
Bromure de potassium . . .	100 —
Eau distillée.	850 c.c.

Un précipité ne tarde pas à se rassembler au fond du ballon. Ce précipité est de couleur rouge orangé et de cristallisation plus fine que par le premier procédé, c'est-à-dire par le brome en solution bromhydrique. A part cette petite remarque, ce bromhydrate

de théobromine tribromé présente par ses dosages et ses propriétés la même composition que celui obtenu par le précédent procédé.

ANALYSE DU BROME TOTAL

1° Dosage par combustion à la grille.

Ce dosage a été effectué par combustion avec le sesquioxyde de fer et la chaux, en suivant la marche que nous avons indiquée plus haut. Il nous a donné les résultats suivants :

Poids de matière	Brome correspondant	Brome p. 100	Calculé pour la formule $C^7H^8Az^4O^2Br^4$
0,325	0,206	63,3	63,87 p. 100
0,458	0,291	63,5	

soit comme moyenne 63,4 p. 100 de brome.

2° Dosage au nitrate d'argent.

On dessèche le produit par forte compression entre des doubles de papier filtre, on le titre dans une certaine quantité d'eau distillée additionnée de quelques gouttes d'acide azotique pur ; on ajoute un excès de solution normale dixième d'azotate d'argent ; puis on titre l'excès d'argent au moyen d'une solu-

tion de sulfocyanure de potassium en présence de l'alun de fer comme nous l'avons déjà vu.

Poids de matière	Volume d'argent N/10	Brome correspondant	Brome p. 100	Calculé pour la formule $C^7H^3Az^4O^2Br^4$
0,186	14 cc. 8	0,1184	63,6	63,87 p. 100
0,355	28 cc. 2	0,2256	63,5	

soit comme moyenne 63,55 p. 100 de brome.

BROME LIBRE ET D'ADDITION

1° Dosage à l'iodure de potassium.

Dosé de la même manière que pour le premier produit, le brome libre ou d'addition nous a donné les résultats suivants :

Poids de matière	Volume hyposulfite N/10	Brome d'addition correspondant	Brome d'addition p. 100	Calculé pour la formule $C^7H^3Az^4O^2Br^3, HBr$
0,350	21 cc.	0,168	48,	47,9 p. 100
0,320	19 cc.	0,152	47,5	

2° Dosage à la liqueur de Penot.

Poids de matière	Volume de liqueur de Penot	Brome d'addition correspondant	Brome d'addition p. 100	Calculé pour la formule $C^7H^3Az^4O^2Br^3, HBr$
0,270	18 cc.	0,1288	47,7	47,9 p. 100
0,282	18 cc. 8	0,1345	47,7	

AZOTE

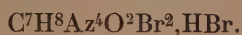
L'azote a été dosé par la méthode de Kjeldahl :

Poids de matière	Azote correspondant	Azote p. 100	Calculé pour la formule $C^7H^8Az^4O^2Br^3, HBr$
—	—	—	—
0,421	0,0476	11,3	11,17 p. 100
0,548	0,0613	11,1	

Il résulte de ces dosages que ce composé est absolument identique au premier; c'est donc un bromhydrate de théobromine tribromé répondant à la formule $C^7H^8Az^4O^2Br^3, HBr^3$ puisque sur quatre molécules de brome éliminables par l'argent, trois titrent aux réactifs ordinaires du brome libre.

DEUXIÈME PARTIE

Bromhydrate de théobromine bibromé



Ce bromhydrate bibromé résulte de l'élimination d'une molécule de brome aux dépens du bromhydrate tribromé. Comme nous l'avons vu dans l'étude du bromhydrate tribromé, cette élimination peut avoir lieu sous les influences les plus diverses, tantôt elle donne des composés bromés à teneur en brome, plus ou moins variable, tantôt elle aboutit au bromhydrate de théobromine simple.

Les corps qui favorisent le plus cette perte de brôme sont les dissolvants neutres : eau, alcool, éther de pétrole et acétone. Mais chacun d'eux a une action spéciale ; ainsi avec l'eau et l'alcool l'élimination porte parfois sur une molécule, et parfois sur

deux molécules d'élément halogène ; tandis qu'avec l'éther de pétrole ou l'acétone, elle atteint trois molécules pour ne laisser que du bromhydrate de théobromine.

Avec l'acétone surtout, l'élimination est remarquable par sa rapidité.

Si au lieu de ces dissolvants nous employons simplement la dessiccation, l'élimination du brome est plus régulière et se limite au départ d'une seule molécule, donnant ainsi d'une façon constante le bromhydrate de théobromine bibromé.

Pour l'obtenir nous opérons de la manière suivante : on abandonne à lui-même du bromhydrate de théobromine tribromé sous la cloche à potasse, puis de temps à autre on renouvelle sa surface de manière à régulariser la dessiccation ; lorsqu'on arrive à un produit jaune très clair, on le pulvérise et on le remet sous la cloche. Après un à deux mois de séjour on retire le produit qui est constitué exclusivement par du bromhydrate de théobromine bibromé.

Propriétés. — Ce bromhydrate bibromé se présente sous l'aspect de petits cristaux microscopiques de couleur jaune clair. Cristaux se volatilisant sans fondre, se conservant bien dans un flacon émeri à l'abri de la lumière ; dissociables par la chaleur et les dissolvants neutres pour donner du bromhydrate de théobromine.

ANALYSE DU BROME TOTAL

Dosage par combustion à la grille.

Ce dosage a été effectué, comme nous l'avons dit précédemment pour le bromhydrate tribromé, c'est-à-dire par combustion, avec le sesquioxyde de fer et la chaux.

Poids de matière	Brome correspondant	Brome p. 100	Calculé pour la formule $C^7H^8Az^4O^2Br^2, HBr$
—	—	—	—
0,420	0,238	56,6	57,27 p. 100
0,300	0,172	57,3	

Dosage au nitrate d'argent.

Poids de matière	Volume d'argent trouvé N/10	Brome correspondant	Brome p. 100	Calculé pour la formule $C^7H^8Az^4O^2Br^2, HBr$
—	—	—	—	—
0,265	19 cc.	0,152	57,3	57,27 p. 100
0,225	15 cc. 1	0,128	56,8	

BROME D'ADDITION

Dosage à l'iodure de potassium.

Le bromhydrate bibromé étant plus dissociable par l'eau que le bromhydrate tribromé, nous ne pouvons pas doser le brome libre d'une façon exacte par la liqueur de Penot, aussi n'avons-nous employé que le dosage à l'iodure de potassium.

Pour cela on dissout 50 centigrammes du produit dans une solution d'iodure de potassium à 10 p. 100 ; de la quantité d'iode mis en liberté, titrée à l'hypo-sulfite normale-dixième et multipliée par le facteur de conversion en brome indiqué plus haut, on a le brome libre ou d'addition.

Poids de matière	Volume d'hypo-sulfite N/10	Brome d'addition correspondant	Brome d'addition p. 100	Calculé pour la formule $C^7H^8Az^4O^2Br^2, HBr$
0,50	24 cc.	0,1820	38,4	38 p. 100
0,50	24 cc. 2	0,1936	38,7	

AZOTE

Méthode de Kjeldahl

Poids de matière	Azote correspondant	Azote p. 100	Calculé pour la formule $C^7H^8Az^4O^2Br^2, HBr$
0,522	0,06780	12,9	13,3 p. 100
0,420	0,05502	13,1	

De tous ces dosages il résulte que dans la molécule du produit que nous venons d'analyser, il y a, d'une part, trois atomes de brome comme le montrent les dosages comparatifs à la grille et au nitrate d'argent, d'autre part, sur ces trois atomes de brome, deux seulement titrent aux réactifs ordinaires du brome libre.

On peut donc dire que ce produit résulte bien du bromhydrate de théobromine tribromé, par la perte

d'un atome de brome libre et que dès lors sa formule devient



qui correspond au bromhydrate de théobromine bibromé.

**Transformation du Bromhydrate bibromé
en Bromhydrate.**

Le bromhydrate de théobromine bibromé, comme d'ailleurs le bromhydrate tribromé, se transforme en bromhydrate simple par la seule action de l'acétone.

Si la réaction est un peu plus lente pour le bromhydrate tribromé, elle est très rapide pour le composé bibromé, d'autant plus rapide aussi qu'on emploie une acétone bien rectifiée comme l'acétone distillant entre 54° ou 55°.

La réaction se fait très simplement dans un tube à essai. On agite un peu de bromhydrate bibromé avec de l'acétone rectifiée, la masse s'échauffe et abandonne instantanément sur les parois du tube des cristaux incolores. On les décante sur un filtre, on les lave avec un peu d'acétone jusqu'à ce que cette dernière passe absolument incolore ; on recueille alors les cristaux, on les essore à la trompe et on les met à sécher sur une soucoupe dans une étuve Guy-Lussac.

ANALYSE DU BROME

1° Dosage à la grille

Poids de matière	Brome correspondant	Brome p. 100	Calculé pour la formule $C^7H^8Az^4O^2, HBr$
—	—	—	—
0,493	0,152	30,8	30,65 p. 100
0,420	0,128	30,4	

2° Dosage au nitrate d'argent

Poids de matière	Volume de liqueur d'argent N/10	Brome correspondant	Brome p. 100	Calculé pour la formule $C^7H^8Az^4O^2, HBr$
—	—	—	—	—
0.25	10 cc. 7	0.0744	29,6	30,65 p. 100
0.25	10 cc. 4	0.0768	30,7	

AZOTE

Méthode de Kjeldhal

Poids de matière	Azote correspondant	Azote p. 100	Calculé pour la formule $C^7H^8Az^4O^2, HBr$
—	—	—	—
0,332	0,07280	21,9	21,45 p. 100
0,421	0,09054	21,5	

Ce composé résultant de cette transformation remarquable que produisent les dissolvants neutres ne contient plus qu'un atome de brome, ainsi que le montrent nos analyses comparatives à la grille et au

nitrate d'argent. De plus il ne possède plus traces de brome libre ou d'addition, sa formule devient



correspondant au bromhydrate de théobromine.

Ainsi donc les deux composés que nous avons obtenus sont des produits d'addition, le bromhydrate tribromé et le bromhydrate bibromé; tous les deux aboutissent au bromhydrate de théobromine. Ce bromhydrate de théobromine, dernier terme de la série des dérivés bromés, est important pour notre étude, car il montre que dans le cours de nos opérations, le brome n'a jamais pénétré dans la molécule théobromine et ne nous a donné que des produits d'addition.

TROISIÈME PARTIE

Iodo-théobromine

L'action de l'acide iodique sur l'acide urique a été signalée ces derniers temps par M. H. Causse. M. Bouillet en a fait une étude approfondie (thèse pharmacie, Lyon, 1900). En appliquant le pouvoir oxydant de l'acide iodique aux dérivés méthylés de la xanthine, caféine et théobromine, on avait espéré pouvoir reproduire avec ces composés la dislocation de la molécule avec combustion partielle et formation d'un nouveau composé.

Mais l'expérience a montré que les dérivés méthylés de la xanthine, caféine et théobromine, résistaient énergiquement à l'oxydation par l'acide iodique, soit seul, soit additionné d'acide sulfurique. Cette résistance tient très certainement, non seulement à la présence des groupes méthyls, mais aussi à la constitution même de ces composés.

Ce fait nous a amené à penser que l'acide iodique n'était pas inactif, mais que son action prenait une direction différente de celle qui avait été signalée et aboutissait à une substance nouvelle que nous avons été assez heureux pour séparer.

En effet, tout d'abord il semble se former une combinaison complexe d'acide iodique et de théobromine, qui maintenu longtemps à l'ébullition est réduite, l'oxygène de l'acide iodique est employé à la combustion d'une partie de l'alcaloïde, tandis que l'iode reste uni à la molécule primitive et se dépose sous la forme d'un iodo-dérivé. Non seulement le produit qui se sépare est iodé, mais en même temps, de l'acide carbonique et de l'azote se dégagent, témoins indiscutables d'une combustion.

Préparation

L'iodo-théobromine a été obtenu par le procédé suivant : dans une capsule de deux litres on dissout 10 grammes de théobromine dans 10 c.c. d'acide sulfurique pur; on ajoute 10 grammes d'acide iodique dissout dans le double de son poids d'eau et on amène le tout au volume de 900 à 1000 c.c. par addition d'eau distillée.

On porte à l'ébullition, des vapeurs d'iode se dégagent, on continue d'ajouter de l'eau distillée au fur et à mesure de son évaporation de façon à maintenir le volume primitif. On agite la masse de temps en temps, puis on prolonge l'ébullition jusqu'à cessa-

tion de vapeurs d'iode, ce qui nécessite environ dix à douze heures.

Après refroidissement complet, une poudre blanche s'est déposée au fond de la capsule. On décante le liquide surnageant et on recueille cette poudre sur un filtre ou on la lave à plusieurs reprises avec de l'eau distillée chaude. Le produit est ensuite séché à l'étuve à une douce chaleur.

Propriétés. — Le corps ainsi obtenu se présente sous forme d'une poudre blanche composée de petits cristaux microscopiques presque insolubles dans l'eau, l'alcool et la plupart des dissolvants neutres.

Cristaux inaltérables à l'air et à la lumière. Soumis à l'action de la chaleur, une partie se volatilise, l'autre s'enflamme et brûle comme de l'amadou.

L'iode est complètement substitué dans la molécule de ce composé, car aucun des réactifs ordinaires de l'iode libre de la chimie minérale ne permet de le mettre en évidence; il faut absolument avoir recours aux procédés de recherches de la chimie organique pour le déceler.

En effet, il va falloir détruire la molécule organique pour caractériser cet élément halogène. Ainsi, si nous brûlons, sous un verre légèrement humide et renversé, un papier exempt de chlorures et bromures et sur lequel nous mettons le produit, il donnera naissance à de l'acide iodhydrique qui sera fixé par l'humidité du verre, si alors on rince celui-ci avec quelques gouttes d'eau distillée, que l'on filtre et que

l'on ajoute de l'azotate d'argent, on a un précipité jaune caractéristique d'iodure d'argent.

On peut encore retrouver cet élément halogène comme nous l'avons fait en chauffant dans un tube à essai environ de 10 à 20 centigrammes de la substance avec de la chaux vive, ou avec un mélange de sesquioxyde de fer et de chaux. Le composé cède son iode à l'état d'iodure de calcium ou d'iodure ferreux où on le caractérise par les procédés ordinaires de la chimie minérale.

Ce composé iodé est insoluble dans les alcalis, alors que la théobromine qui renferme encore une fonction acide y est soluble. Insoluble également dans les acétates alcalins, alors que la théobromine y est soluble.

ANALYSE

Pour nous assurer si nous n'avions pas détruit la molécule théobromine au cours de nos manipulations et pour établir la formule et la composition exacte de notre produit, nous avons dosé d'abord le carbone, puis successivement l'azote et l'iode.

CARBONE

Ce dosage a été effectué selon la méthode ordinaire c'est-à-dire par combustion à l'oxyde de cuivre; nous avons obtenu les résultats suivants :

Poids de matière	Carbone correspondant	Carbone p. 100	Calculé pour la formule $C^7H^7Az^4O^2,1$
—	—	—	—
0,250	0,253	27,6	27,4 p. 100
0,312	0,313	27,3	
0,254	0,253	27,1	

soit en moyenne 27, 3 p. 100.

AZOTE

Méthode de Kjeldhal

Poids de matière	Azote correspondant	Azote p. 100	Calculé pour la formule $C^7H^7Az^4O^2,1$
—	—	—	—
0,658	0,1120	17,0	18,3 p. 100
0,528	0,0980	18,5	
0,452	0,0826	18,2	

IODE

**Dosage par combustion avec le sesquioxyde de fer
et la chaux.**

Nous avons suivi pour ce dosage la même méthode qui nous a servi à doser le brome dans nos dérivés halogénés précédents et qui nous a toujours donné de bons résultats.

Poids de matière	Iode correspondant	Iode p. 100	Calculé pour la formule $C^7H^7Az^4O^2,1$
—	—	—	—
0,250	0,1016	40,6	41,4 p. 100
0,322	0,1397	40,2	
0,371	0,1594	41,0	

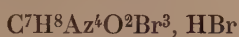
De l'ensemble des analyses précédentes que nous venons d'exposer, nous pensons pouvoir considérer le composé dont nous venons de présenter l'étude comme un dérivé iodé de la théobromine répondant à la formule $C^7H^7Az^4O^2, I$, et représentant un dérivé de substitution.

En effet d'une part le dosage du carbone et de l'azote nous montrent que réellement la molécule primitive de la théobromine n'a subi aucune perte et par suite est restée intacte. D'autre part le dosage de l'iode et cette circonstance que, l'élément |halogène est entièrement dissimulé dans la molécule, nous amène à le considérer comme de l'iodo-théobromine. Ce composé correspondant exactement à l'iodo-caféine, corps déjà connu et étudié, confirme encore notre iodo-théobromine.

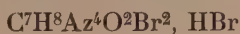
QUATRIÈME PARTIE

Conclusions

1° Le brome en solution dans l'acide bromhydrique où dans le bromure de potassium donne naissance à un dérivé d'addition: le bromhydrate de théobromine tribromé :



2° La dessiccation sous la cloche à potasse enlève au bromhydrate de théobromine tribromé une molécule de brome, pour laisser un composé contenant encore deux molécules de brome libre, constituant le bromhydrate de théobromine bi-bromé :



3° L'acétone agissant soit sur le bromhydrate tribromé, soit sur le bromhydrate bibromé leur enlève

totale ment le brome libre en laissant du bromhydrate de théobromine ;

4° Lorsque l'on fait bouillir dans un grand excès d'eau, pendant dix à douze heures, un mélange d'acide iodique et d'une solution sulfurique de théobromine on obtient un dérivé iodé, véritable dérivé de substitution ;

5° Le dérivé iodé est un composé nouveau contenant une molécule d'iode substitué à l'un des hydrogènes de la théobromine pour donner de l'iodothéobromine de formule :



Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
CROLAS.

Vu :

LE DOYEN,
LORTET.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE,
Président du Conseil de l'Université,
G. COMPAYRÉ.

BIBLIOGRAPHIE

- A. PICTET. — De la constitution des alcaloïdes végétaux.
DUPUY. — Alcaloïdes végétaux, t. II.
H. CAUSSE. — Dérivés bromés de la morphine.
Em. FISCHER. — Deutch. chem. Gesellsch, t. XIV, p. 637
et 644.
FISCHER, — Deutch. chem. Gesellsch, t. XV, p. 29 et 453.
FISCHER et FRANK. — Deutch. chem. Gesellsch, t. XXX,
p. 2604.
R. MALY et ANDREASCH. — Monash. f. chem. t. III, p. 92.
R. MALY et HINTEREGGER. — Monash. f. chem. t. III, p. 85.
G. ELIOT et SHAW. — Chem. Society, t. LXIX, p. 102.
STRECKER. — Repert. chimie pure, t. XXX, p. 343.
ROCHLEDER-HASIWETZ. — Deutch. ch. Gesellsch, mars 1850,
p. 260.
JØRGENSEN. — Deutch. chimie, Gesellsch, t. II, p. 460.
ROCHLEDER. — Annalen, t. LXXI, p. 9, t. LXXIX, p. 124.
H. CAUSSE. — *Bull. Soc. chim.*, t. XI, p. 693.
BOUILLET. — Thèse pharmacie, Lyon 1900.
ANDRÉ. — Thèse pharmacie, Lyon 1901.
FAUCON. — *Journal Ph. et Chimie*, 15 avril 1902.
GOMBERG. — *Bull. Soc. chimie*, t. XVI, 3^e série, 1896.
-

LYON

IMPRIMERIE A. STORCK ET C^{ie}

Rue de la Méditerranée, 8
